

4. Goodrum, La. Arginine flux and nitric oxide production during human pregnancy and postpartum / La Goodrum, Gr. Saade, Ma Belfort, KJ Jr. Moise, F. Jahoor. - J. Soc. Gynecol. Investig. - 2003. - 10(7). - P. 400 - 405.

5. Granger, D. L. Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction / D. L. Granger, R.R. Taintor, K.S. Boockvar, J. B. Hibbs. - Methods in Enzymology. - 1996. - V. 268. - P. 142 - 151.

6. Sinzinger H., Virgolini J., Fitscha P. et al. Stabilization of endothelial lining and decrease in circulation endothelial cells // Br. J. Pharmacol. - 1988. - V. 25. - P. 775-776.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ГЕСТОЗЕ

Киселева Н.И., Занько С.Н., Солодков А.П., Папко В.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

Одной из приоритетных задач акушерской практики является поиск новых резервов повышения эффективности терапии гестоза. Несмотря на большое количество фармакологических препаратов, методов медикаментозного и немедикаментозного воздействия, частота резистентных к лечению форм гестоза велика и достигает 44%, что нередко требует досрочного родоразрешения. Кроме того, современные подходы к терапии гестоза, особенно его тяжелых форм, характеризуются полипрагмазией, отсутствием системного подхода к оценке патогенетических механизмов развития заболевания, что неблагоприятно сказывается на состоянии здоровья матери, плода и новорожденного.

Результаты собственных исследований и данные отечественных и зарубежных исследователей свидетельствуют о том, что одним из ключевых звеньев патогенеза гестоза является дисфункция эндотелия. В свою очередь, одна из основных причин нарушения функции эндотелия – развивающийся при данной патологии оксидативный стресс (дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами с преимуществом первых). В этой связи с учетом нынешних взглядов на патогенез и патофизиологию заболевания большой практический интерес представляет патогенетически обоснованная своевременная медикаментозная коррекция нарушений функционального состояния эндотелия при гестозе и причин, приводящих к их развитию.

Целью настоящей работы явилось проведение оценки эффективности использования в комплексной терапии гестоза для

коррекции нарушений функционального состояния эндотелия экзогенного донора монооксида азота молсидомина и цитопротектора ликоред.

Материал и методы исследования. Проведены динамическое обследование и лечение 55 женщин с гестозом в сроке беременности 34-38 недель, сопоставимых по акушерскому анамнезу, паритету, длительности, времени возникновения и степени тяжести гестоза, наличию сопутствующей соматической и гинекологической патологии. Первую группу (контрольную) составили 24 беременные с гестозом, которые получали общепринятую терапию (магния, допегит, пентоксифиллин, эуфиллин, инфузионная терапия). Во вторую группу включили 31 беременную, в комплексном лечении которых использовали нитровазодилатор молсидомин (2 мг 2 раза в сутки перорально) и цитопротектор ликоред (2 мг 3 раза в сутки перорально). Пациентки хорошо переносили назначаемые препараты, случаев необходимости прерывания курса лечения в связи с побочными действиями препаратов нами не наблюдалось.

Для определения эффективности проводимой терапии на функциональное состояние эндотелия нами изучены эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии, содержание нитратов/нитритов в плазме крови и количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК). Обследование проводили до начала терапии (на момент поступления в стационар) и в динамике (через 5-7 дней от начала лечения).

Состояние ЭЗВД плечевой артерии исследовали с использованием пробы с реактивной гиперемией (временная окклюзия сосуда) методом доплерографии с применением линейного датчика 7,5 МГц ультразвукового аппарата «Ultramark-9» [2]. Концентрацию стабильных продуктов деградации монооксида азота в плазме крови определяли по методу Грисса в модификации Веремей И.С. и соавт. [1]. Количество ЦЭК в крови беременных определяли по методу Hladovec J. et al. [4] в модификации Занько С.Н. и соавт. [3]. Статистическую обработку полученного в ходе исследования материала осуществляли с помощью персональной компьютерной техники с использованием стандартных пакетов прикладных программ «Statistica for Windows – 6».

Результаты и их обсуждение. При назначении традиционной терапии не наблюдались положительные изменения вазорегулирующей функции эндотелия: количество нитратов/нитритов в крови оставалось практически на уровне до начала лечения ($25,4 \pm 4,5$ мкмоль/л и $23,9 \pm 4,5$ мкмоль/л соответственно, $p=0,28$), прирост ЭЗВД также был незначительным (с $5,6$ ($4,1$; $6,4$)% до $5,8$ ($5,6$; $7,3$)%, $p=0,11$). У пациенток, получавших в комплексной терапии молсидомин в дозе 4 мг в сутки и ликоред, при достижении нормотензии отмечен значительный прирост ЭЗВД (с $5,6$ ($5,2$; $8,1$)% до $9,4$ ($7,9$; $11,4$)%, $p<0,01$) и нитратов/нитритов (с $23,3 \pm 4,6$ мкмоль/л до $31,8 \pm 11,0$ мкмоль/л, $p=0,01$), что свидетельствует об

улучшении вазорегулирующих свойств эндотелия за счет коррекции эндотелиальной дисфункции.

Следовательно, традиционно используемые гипотензивные препараты (сульфат магния и допегит) не способствовали нормализации эндотелиальной дисфункции: не повышался уровень вазодилатора монооксида азота в крови и не увеличивался прирост ЭЗВД.

У нитровазодилатора молсидомина отмечено положительное влияние на содержание нитратов/нитритов и эндотелийзависимую вазодилатацию: на фоне статистически значимого повышения нитратов/нитритов наблюдалось восстановление близкой к физиологической реакции плечевой артерии на постокклюзионную гиперемию, что говорит о патогенетическом влиянии препарата на механизмы развития гипертензивного синдрома при гестозе. Эффект обусловлен NO-донаторной способностью молсидомина.

Важным позитивным эффектом комплексной терапии гестоза, непосредственно связанным с коррекцией дисфункции эндотелия, является изменение уровня циркулирующих в крови эндотелиальных клеток. Комплексная терапия гестоза с включением молсидомина и ликоредра привела к снижению медианных значений количества ЦЭК у беременных с гестозом в 2,2 раза (до лечения – 49 (35; 64) кл/100 мкл, на фоне лечения – 22 (20; 26) кл/100 мкл, $p < 0,001$), что свидетельствует об улучшении состояния эндотелия на фоне проводимой терапии.

Отсутствие уменьшения количества ЦЭК в крови беременных с гестозом при назначении общепринятой терапии (до лечения – 64 (59; 87) кл/100 мкл, на фоне лечения – 62 (58; 85) кл/100 мкл, $p = 0,65$) связано с недостаточно эффективным воздействием используемых препаратов на имеющуюся выраженную дисфункцию эндотелия.

Таким образом, включение в комплекс лечебных мероприятий нитровазодилаторов и антиоксидантов с целью коррекции нарушений функционального состояния эндотелия при гестозе и причин, приводящих к их развитию, является патогенетически обоснованным, поскольку создает возможность фармакологической регуляции функции эндотелия через нормализацию синтеза монооксида азота и снижение повреждающего действия оксидативного стресса.

Литература:

1. Веремей, И. С. Модифицированный метод определения NO^{3-} и NO^{2-} с помощью цинковой пыли в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди / И. С. Веремей, А. П. Солодков, С. С. Осодчук // Дисфункции эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: труды респ. науч.-практ. конф., Витебск, 16–17 ноября 2000 г. / Вит. гос. мед. ун-т, редкол.: А. П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2000. – С. 112 – 115.

2. Исследование вазомоторных реакций с помощью ультразвука высокого разрешения (для выявления нарушений эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов) / С.Н.Занько, Н.И.Киселева, А.П.Солодков, Е.А.Кухновец //

Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструктивно-метод. документов (офиц. изд.): в 7 т. / ГУРНМБ. – Минск, 2005. – Вып. 6, Т. 3: Кардиология и ангиология. Хирургия. Ортопедия и травматология. Медицинские аспекты протезирования. – С. 66–68.

3. Определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток в плазме крови / С.Н.Занько, Н.И.Киселева, А.П.Солодков, Ж.В.Хотетовская // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструктивно-метод. документов (офиц. изд.): в 7 т. / ГУРНМБ. – Минск, 2005. – Вып. 6, Т. 2: Медицинская цитология. Гематология и трансфузиология. Медицинская трансплантология и имплантация. Лабораторная диагностика. – С. 63–65.

4. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their count in rats / J. Hladovec [et al.] // Thromb. Res. – 1973. – Vol. 3, N 6. – P. 663–674.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Киселева Н.И., Надирашвили Т.Д., Занько С.Н., Солодков А.П.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», Беларусь*

Физиологическая беременность с первых дней сопровождается комплексом динамических целенаправленных системных реакций организма, направленных на поддержание гомеостаза в новых изменившихся условиях и обеспечение нормального развития плода.

Важное значение в организме человека играет эндотелий кровеносных сосудов, который поддерживает гомеостаз путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов: а) тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция); б) анатомического строения сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации); в) гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); г) местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов). Особенности функции эндотелия при нормально протекающей беременности явились предметом нашего исследования.

Материал и методы исследования. Для оценки состояния эндотелия при беременности нами изучены ответ плечевой артерии на изменение напряжения сдвига (эндотелийзависимая вазодилатация – ЭЗВД) и прием нитроглицерина (эндотелийнезависимая вазодилатация – ЭНЗВД), содержание стабильных продуктов деградации монооксида азота, количество